

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/EP05/000522

International filing date: 20 January 2005 (20.01.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: IT
Number: MI2004A 000069
Filing date: 21 January 2004 (21.01.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 02 May 2005 (02.05.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

14.02.2005



Ministero delle Attività Produttive

Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività

Ufficio Italiano Brevetti e Marchi

Ufficio G2



**Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per:
INVENZIONE INDUSTRIALE N. MI 2004 A 000069**

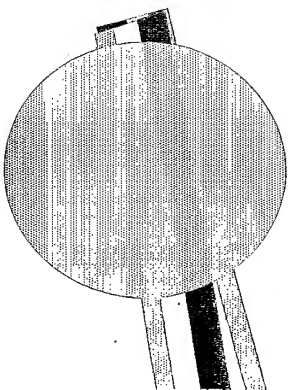
Si dichiara che l'unita copia è conforme ai documenti originali
depositati con la domanda di brevetto sopra specificata, i cui dati
risultano dall'accluso processo verbale di deposito.

09 FEB. 2005

Roma, li.....

IL FUNZIONARIO

Paola Giuliano
.....
Paola Giuliano



AL MINISTERO DELLE ATTIVITÀ PRODUTTIVE

UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI - ROMA

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE, DEPOSITO RISERVE

MODULO A

marca
da
bollo

N.G.

A. RICHIEDENTE (I)

1) Denominazione BRUZZESE TIBERIO codice BRZTBR34MOIE044T
 Residenza Milano (MI)
 2) Denominazione _____
 Residenza _____ codice _____

B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.M.

cognome nome _____ cod. fiscale _____
 denominazione studio di appartenenza _____
 via _____ n. _____ città _____ cap _____ (prov) _____

C. DOMICILIO ELETTIVO destinatario Bruzzese Tiberio
 via FRUA n. 21/6 città MILANO cap 20146 (prov) MI

D. TITOLO classe proposta (sez/cl/sci) _____ gruppo/sottogruppo _____/_____
"Uso di composizioni di acidi grassi n-3 ad elevata concentrazione per il trattamento di disturbi del sistema nervoso centrale"

ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO:

SI ☐ NO ☒

SE ISTANZA: DATA ____/____/____

N° PROTOCOLLO _____

E. INVENTORI DESIGNATI

cognome nome

1) Bruzzese Tiberio 3) _____
 2) _____ 4) _____

F. PRIORITÀ

nazione o organizzazione

tipo di priorità

numero di domanda

data di deposito

allegato
S/R

1) _____
 2) _____

SCIOGLIMENTO RISERVE

Data

N° Protocollo

____/____/____
 ____/____/____

G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA CULTURE DI MICROORGANISMI, denominazione

H. ANNOTAZIONI SPECIALI

DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

N. es.

Doc. 1) ☒ PROV n. pag. 22 riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare).....
 Doc. 2) ☐ PROV n. tav. _____ disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare).....
 Doc. 3) ☐ RIS lettera d'incarico, procura o riferimento procura generale
 Doc. 4) ☐ RIS designazione inventore
 Doc. 5) ☐ RIS documenti di priorità con traduzione in italiano
 Doc. 6) ☐ RIS autorizzazione o atto di cessione
 Doc. 7) ☐ nominativo completo del richiedente

8) attestati di versamento, totale Euro

Duecentonovantuno/80

obbligatorio

COMPILATO IL 21/01/2004

FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE(I)

Bruzzese TiberioCONTINUA SI/NO NODEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO SICAMERA DI COMMERCIO IND. ART. E AGR. DI MILANO

milano

codice 15VERBALE DI DEPOSITO NUMERO DI DOMANDA MI2004A 000069

Reg. A.

L'anno DUEMILAQUATTRO, il giorno VENTUNO, del mese di GENNAIOIl(i) richiedente(i) sopraindicato(i) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda con il n. QQ

fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto soprariportato.

I. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

IL DEPOSITANTE

L'UFFICIALE ROGANTE

M. CORTONESI

RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE, DESCRIZIONE E RIVENDICAZIONE

NUMERO DOMANDA

MI 2004 A 0000 69

REG. A

DATA DI DEPOSITO

21/01/2004

NUMERO BREVETTO

DATA DI RILASCIO

/ / /

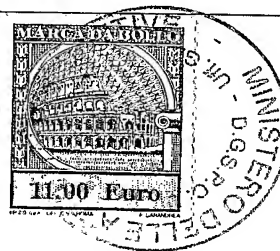
D. TITOLO

"Uso di composizioni di acidi grassi n-3 ad elevata concentrazione per il trattamento di disturbi del sistema nervoso centrale"

L. RIASSUNTO

Viene descritto l'impiego di composizioni di acidi grassi poliinsaturi della serie n-3 selezionati tra acido alfa-linolenico (ALA, C18:3 n-3), acido docosaesaenoico (DHA, C22:6 n-3) e sue miscele con acido eicosapentaenoico (EPA, C20:5 n-3) in rapporti prefissati, o loro derivati o precursori accettabili dal punto di vista farmaceutico, tutti a concentrazione non inferiore a 70%, per la prevenzione o il trattamento - da soli o in associazione o come coadiuvanti di altri farmaci noti - di disturbi del sistema nervoso centrale. Detti disturbi sono qui rappresentati dalla epilessia, dalla schizofrenia, dai disordini psichiatrici bipolari (maniaco-depressivi) e unipolari (depressione severa) e dalla malattia degenerativa di Alzheimer e forme di demenza correlate.

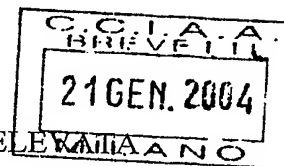
M. DISEGNO



Bruzzese Tiberio
Bruzzese Tiberio

Descrizione di una INVENZIONE INDUSTRIALE avente per titolo:

"USO DI COMPOSIZIONI DI ACIDI GRASSI n-3 AD ELEVATA
CONCENTRAZIONE PER IL TRATTAMENTO DI DISTURBI DEL
SISTEMA NERVOSO CENTRALE"



MI 2004 A 0 0 0 0 6 9

a nome di Bruzzese Tiberio, residente a Milano (MI), via Frua 21/6

RIASSUNTO: Viene descritto l'impiego di composizioni di acidi grassi poliinsaturi della serie n-3 selezionati tra acido alfa-linolenico(ALA, C18:3 n-3), acido docosaesaenoico(DHA, C22:6 n-3) e sue miscele con acido eicosapentaenoico(EPA, C20:5 n-3) in rapporti prefissati, o loro derivati o precursori accettabili dal punto di vista farmaceutico, tutti a concentrazione non inferiore a 70%, per la prevenzione o il trattamento -da soli o in associazione o come coadiuvanti di altri farmaci noti -di disturbi del sistema nervoso centrale. Detti disturbi sono qui rappresentati dalla epilessia, dalla schizofrenia, dai disordini psichiatrici bipolari (maniaco-depressivi) e unipolari (depressione severa) e dalla malattia degenerativa di Alzheimer e forme di demenza correlate.

DESCRIZIONE: L'invenzione si riferisce all'uso di particolari acidi grassi poliinsaturi della serie n-3, anche detta ω -3, per la preparazione di formulazioni farmaceutiche idonee alla prevenzione o il trattamento di disturbi del sistema nervoso centrale(SNC). Più in particolare, l'invenzione si riferisce all'uso di composizioni di acidi n-3 costituiti da acido alfa-linolenico(ALA, C18:3 n-3), o acido docosaesaenoico (DHA, C22:6 n-3), o sue miscele con l'acido eicosapentaenoico(EPA, C20:5 n-3) in rapporti compresi tra 1: 0,5 e 1: 1,7 rispettivamente, oppure anche da loro derivati o precursori accettabili dal punto

di vista farmaceutico e farmacologico, tipicamente rappresentati da esteri, gliceridi, sali e altri, essendo detti acidi e miscele, o loro derivati o precursori impiegati in elevata concentrazione, non inferiore al 70%, eventualmente in presenza di altri componenti minori, poliinsaturi n-3 e n-6, monoinsaturi e saturi, complessivamente compresi tra 30 e 0%.

L'uso previsto si riferisce a disturbi del sistema nervoso centrale, principalmente all'insieme di sintomi convulsivi usualmente compresi nelle cosiddette sindromi epilettiche, come pure ai più severi disordini psichiatrici, qui rappresentati dalle varie forme di schizofrenia, dalle sindromi maniaco-depressive, dalla depressione severa, ed alla malattia di Alzheimer e forme di demenza correlate

L'uso delle sostanze dell'invenzione prevede il loro impiego come farmaco unico, in associazione farmaceutica fissa con altri farmaci noti già usati nelle stesse patologie o anche come sostanze coadiuvanti di detti farmaci noti, in somministrazione disgiunta.

Alcuni effetti terapeutici degli acidi grassi poliinsaturi della serie n-3 sono già ben noti. Per esempio i brevetti It.1235879, US 5502077 e US 5656667 rivendicano il loro effetto su fattori multipli di rischio per malattie cardiovascolari, come la ipertrigliceridemia, l'ipercolesterolemia e l'ipertensione.

L'EP-B-0409903 descrive la preparazione di miscele ad alta concentrazione di EPA e DHA o loro esteri, utili per il trattamento dell'iperlipemia, della trombosi, dell'infarto miocardico, della iperaggregabilità piastrinica e di patologie vascolari correlate, nonché delle infiammazioni acute e croniche e delle sindromi autoimmuni, e nella prevenzione tumorale. Il DHA, contenuto in alte

concentrazioni nella retina, è inoltre attivo sulla funzionalità visiva, nella ceroidosi e nei processi dell'apprendimento e dell'invecchiamento.

Il WO 00/48592 rivendica l'uso di miscele di etilesteri di EPA e DHA per la prevenzione secondaria della "mortalità improvvisa" in pazienti che hanno già sofferto un infarto del miocardio.

Risulta anche nella letteratura scientifica che gli acidi poliinsaturi n-3, in particolare il DHA, sono contenuti in elevata concentrazione nella corteccia cerebrale (molto meno nella materia bianca), sec. O'Brien JS e Sampson EL, J.Lipid Res. 6,545,1965, nella retina (Anderson RE, Exp. Eye Res. 10,339,1970), nei testicoli e sperma (Poulos A et al., Comp.Biochem. Physiol. 46B,541,1975) di tutti i mammiferi, inclusi gli esseri umani.

Il DHA è pertanto uno dei più abbondanti componenti dei lipidi strutturali del cervello, nei quali la sua presenza può derivare solo da ingestione diretta o da sintesi a partire dal precursore dietario, l'acido alfa-linolenico (ALA).

Tra gli altri, Neuringer M et al., J.Clin. Invest. 73,272,1984; Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83,4021,1986, suggeriscono che gli acidi grassi n-3 sono essenziali per un normale sviluppo prenatale e postnatale della retina e del cervello.

Noi abbiamo ora trovato, come già sopra riferito, che alcuni acidi grassi poliinsaturi della serie n-3 e loro derivati e precursori, opportunamente inglobati in formulazioni farmaceutiche, sono efficaci nella prevenzione e nel trattamento di vari e gravi disturbi del sistema nervoso centrale, sia di tipo neurologico che di pertinenza psichiatrica, come per esempio l'epilessia e come la schizofrenia, i disturbi maniaco-depressivi e la depressione maggiore, nonché i disturbi neuronali degenerativi tipici della malattia di Alzheimer.

Il termine "epilessia" si riferisce a disordini della funzione cerebrale che sono caratterizzati da "attacchi" di tipo periodico e imprevedibile. Questi attacchi sono costituiti da alterazioni transitorie del comportamento causate da disordinate, sincrone e ritmiche scariche di popolazioni neuronali cerebrali, non indotte da cause evidenti. Questi attacchi sembrano derivati da disordini della corteccia cerebrale, senza compromissione di altre strutture del sistema nervoso centrale, e la loro manifestazione comportamentale è determinata dalle funzioni servite dal sito corticale compromesso. Per esempio un attacco che trae origine dalla corteccia motoria indurrà p.e. contrazioni cloniche dei muscoli controllati da quella stessa regione della corteccia. Gli attacchi epilettici sono definiti parziali, se originano localmente in un sito corticale, o generalizzati, se coinvolgono entrambi gli emisferi. Un attacco parziale è definito semplice, se associato a conservazione della coscienza, complesso nel caso opposto, dovuto spesso a compromissione del lobo temporale. Una tipica crisi epilettica generalizzata include assenza e convulsioni tonico-cloniche.



La schizofrenia è dovuta a uno sbilanciamento chimico nel cervello, a sua volta indotto da cause scatenanti di origine genetica o ambientali (malattie autoimmuni, infezioni durante lo sviluppo, traumi psicologici, ecc.), che comporta - tra gli altri effetti - una sovrapproduzione di dopamina. Esistono molte categorie della malattia: schizofrenia paranoide, catatonica, disorganizzata, indifferenziata. I pazienti accusano una grande varietà di sintomi, riconducibili tuttavia a due grandi manifestazioni: sintomi negativi, come assenza cognitiva, apatia, depressione, assenza di emozioni, e sintomi positivi, come allucinazioni, incomprensione della realtà, e della percezione, disordine del pensiero e della parola. L'insorgenza della malattia è precoce, la diagnosi

tuttavia è complessa e richiede tempi molto prolungati. I farmaci più vecchi, farmaci neurolettici "tipici", essenzialmente agenti bloccanti della dopamina cerebrale, sono tuttavia poco selettivi e dotati di gravi effetti collaterali su funzioni dipendenti dalla dopamina, includendo gravi effetti extrapiramidali come movimenti inusuali e involontari (discinesia, discinesia tardiva), agitazione (acatisia), spasmi muscolari (distonia), nonché difetti della cognizione, ridotta libido, ecc.; inoltre questi farmaci, moderatamente attivi sui sintomi positivi, sono del tutto inefficaci sui sintomi negativi, come la depressione e l'apatia. I farmaci più recenti, cosiddetti farmaci "atipici", hanno più ampio spettro d'azione e minori effetti collaterali come l'insorgere di movimenti involontari, ma risultano inaccessibili nei paesi sottosviluppati per il costo eccessivo, e non sono comunque esenti da altri effetti anche ad alto rischio (prolungamento del tratto QTc dell'elettrocardiogramma, aumento di peso, sintomi diabetici).

Le sindromi dei disturbi bipolari (disordine maniaco-depressivo) e della depressione unipolare severa (depressione maggiore) costituiscono i più gravi disturbi dell'umore o affettivi. Usualmente essi includono una disordinata funzionalità autonoma (alterati ritmi dell'attività, del sonno e dell'appetito) e del comportamento, come pure una persistente anormalità dell'umore e un aumentato rischio di autodistruzione o di suicidio.

La malattia di Alzheimer, come altre malattie degenerative del SNC, tutte indotte da progressiva perdita di neuroni da specifiche regioni cerebrali, è caratterizzata da marcata atrofia della corteccia cerebrale e perdita di neuroni corticali, subcorticali e ippocampali; si rileva parallelamente una riduzione di neurotrasmettitori, in particolare di acetilcolina, che ha dato luogo alla "ipotesi colinergica" della malattia e portato ai pochi farmaci di una qualche limitata

attività. La malattia produce un progressivo danneggiamento delle funzioni cognitive che è tipico, ma non esclusivo, del soggetto anziano. Si manifesta inizialmente come perdita della memoria recente, ma col progredire della malattia altre funzioni cognitive vengono danneggiate, come la capacità di calcolo, l'esercizio dell'esperienza visuo-spaziale e l'uso di oggetti comuni (aprassia ideomotoria), e la malattia si manifesta sotto varie forme di demenza. Col tempo, la morte sopravviene spesso per complicanze dell'immobilità, come la polmonite.

Per tutte le patologie succitate, non esistono validi trattamenti farmacologici e clinici in grado di modificare il decorso della malattia. In tutti i casi si ricorre a trattamenti solo sintomatici, in grado solo di alleviare la sintomatologia e, se dotati di una qualche efficacia, attivi solo su un numero molto limitato di pazienti: per esempio nella depressione i trattamenti standard permettono di ottenere massimo fino a 50% di riduzione del punteggio della scala di valutazione in due terzi dei pazienti, nella schizofrenia si ottengono miglioramenti dell'ordine di 20-30%, nella malattia di Alzheimer i trattamenti risultano essere solo inefficaci palliativi.

Nella letteratura brevettale non ci risultano rivendicati farmaci costituiti dai succitati acidi poliinsaturi n-3 per gli usi preventivi o terapeutici nelle patologie sopra specificate, con particolare riferimento a composizioni a concentrazione inusualmente elevata, non inferiore a 70%, o anche -nel caso di composizioni in miscela- negli stessi rapporti da noi rivendicati.

Il brevetto EP 347.056 B1 di D.F.Horrobin rivendica l'uso di acido gamma-linolenico (GLA, C18:3 n-6) e acidi n-6 superiori e di acido stearidonico (SA,

C18:4 n-3) e acidi n-3 superiori per la preparazione di un farmaco per il trattamento della discinesia tardiva.

Il brevetto EP 599.576 B1 dello stesso autore riporta l'uso di una combinazione di acido arachidonico (AA, C20:4 n-6) e DHA, acidi della serie n-6 ed n-3 rispettivamente, per ottenere un farmaco attivo sulla sindrome negativa della schizofrenia, in soggetti con bassi livelli dei due acidi nelle membrane cellulari.

Ancora lo stesso autore D.F.Horrobin rivendica nel brevetto US 6.331.568 B1 un metodo per il trattamento della schizofrenia mediante somministrazione di EPA o di SA, due acidi n-3, ed opzionalmente di acidi n-6. Si pone anche in rilievo che l'azione di altri acidi n-3 a più lunga catena (DHA, C22), ipotizzata sulla base di Mellor et al., Human Psychopharmacology, 11, 39-46, 1996, che avevano usato una composizione di EPA 18% e DHA 12% (col. 1, riga 64 a col. 2, riga 3), doveva essere negata sia dopo verifica clinica (col. 2, righe 30-31), che sul piano biochimico (col. 2, righe 53-58; col. 2, riga 63 a col.3, riga 1). Nelle composizioni rivendicate, il rapporto di EPA o SA: DHA dovrà pertanto essere non inferiore a 3 : 1, 4 : 1, o più (claims 6 e 7).

La domanda di brevetto WO 00/44361, seguita da una serie di domande e brevetti negli USA e altri paesi, riporta un preparato farmaceutico comprendente almeno 90% o più di EPA e meno del 5% di DHA per usi analoghi ai precedenti.

I brevetti US 5.120.763 ed EP 366.480 B1 rivendicano una composizione contenente 13,0-27,5% di acido linolenico (i.e. ALA, C18:3 n-3) e 87,0-72,5% di acido linoleico (i.e. LA, C18:2 n-6), utile nel trattamento della malattia di Alzheimer e sindromi correlate, mentre il successivo brevetto US 5.468.776 rivendica gli stessi componenti nell'intervallo di concentrazione più ristretto di 16,7-22,2% e 83,3-77,8% rispettivamente.

La scoperta sopra accennata dell'efficacia di particolari composizioni di taluni acidi n-3 e loro derivati e precursori nella prevenzione e trattamento di disturbi del SNC come quelli sopra descritti, della possibilità di uso in forma farmaceutica e di loro impiego clinico, è stata conseguita a seguito di svariati test farmacologici che hanno permesso ampia sperimentazione su animali di piccola taglia (topi, ratti), senza le implicazioni etiche insite nella sperimentazione umana. Un primo modello di esperimento ha valutato la protezione contro attacchi di tipo epilettico indotti da applicazione diretta di ferro cloruro nella corteccia cerebrale. Un secondo modello ha esaminato l'effetto protettivo contro un noto agente chimico convulsivante (pentilentetrazolo). Un terzo modello ha verificato l'effetto sull'induzione di attacchi epilettici provocati da somministrazione di dosi subconvulsive ripetute dello stesso agente chimico. Un quarto modello sperimentale ha valutato l'effetto protettivo sul comportamento anomalo indotto, sotto forma di balzi irregolari, dalla somministrazione di dizocilpina, un analogo della fenciclidina che come questa si lega ai recettori del N-metil-D-aspartato (NMDA) ,provocandone ipofunzione e inducendo psicosi schizofreniforme. In alcuni di questi test, l'attenzione si è rivolta in particolare all'eventuale azione potenziante o coadiuvante di altri farmaci noti. Alcuni risultati illustrativi, non limitanti, sono riportati in idonei esempi.

In conclusione, secondo un primo aspetto l'invenzione riguarda l'uso di composizioni di selezionati acidi grassi poliinsaturi della serie n-3 per la preparazione di un farmaco utile, da solo o in associazione o come coadiuvante di altro farmaco noto, per la prevenzione e/o il trattamento dei sopra illustrati disturbi del sistema nervoso centrale, sia quelli di prevalente pertinenza psichiatrica che di tipo prevalentemente neurologico. Dette composizioni di acidi



grassi comprendono l'acido alfa-linolenico (ALA, C18:3 n-3), l'acido docosaesaenoico (DHA, C22:6 n-3) o sue miscele con acido eicosapentaenoico (EPA, C20:5 n-3) in rapporti compresi tra 1 : 0,5 e 1 : 1,7, o preferibilmente nel più ristretto rapporto di 1 : 0,9 e 1 : 1,5, in forma di acidi o come loro derivati o precursori accettabili dal punto di vista farmaceutico e farmacologico. In tutti i casi le concentrazioni di acidi o miscele, oppure di derivati o precursori sono non inferiori al 70% in peso rispetto agli acidi grassi totali, rappresentanti pressochè 100% della composizione, ma costituiti anche da altri composti poliinsaturi n-3 ed n-6, mono insaturi e saturi variabili nel loro complesso dal 30 a 0%. Nel caso preferito dette concentrazioni non inferiori al 70% saranno tuttavia comprese tra 75 e 95%, e più preferibilmente si attesteranno attorno a 80-90% (mediamente 85%) rispetto al peso totale degli acidi grassi.

Anche le composizioni riportate nella farmacopea europea 2000, Eu. Ph. 2000, con contenuto non inferiore ad 80% di miscela di esteri etilici di EPA e DHA (individualmente non meno di 40% e di 34% rispettivamente) e non inferiore a 90% di esteri etilici totali di acidi grassi poliinsaturi n-3, risultano adeguati agli usi della presente invenzione.

Tutte le composizioni sopra citate, come pure i preparati farmaceutici che ne derivano, possono essere preparati secondo metodi noti all'esperto del settore, come p.e. quelli descritti nei brevetti US 5130061, WO 89/11521, IT 1235879, DE3739700, JP 02/25447 (e altri), qui incorporati per quanto riguarda le loro modalità preparative, e altre metodiche proprie della tecnologia farmaceutica. Usualmente tutte le composizioni saranno ottenute mediante processi di estrazione, concentrazione e purificazione a partire dalle fonti naturali, tipicamente dagli oli di pesce o altra fonte marina come alghe ecc. (DHA, EPA),

o anche dagli oli vegetali, p.e. oli di semi (tipico, ALA), nonché attraverso procedimenti di trasformazione semisintetici, ove richiesto.

I derivati di ALA, DHA ed EPA preferiti sono selezionati tra gli alchil esteri C1-C3 (preferibilmente gli etil esteri), i gliceridi e i sali con basi accettabili sotto il profilo farmaceutico, come ad esempio il sodio idrossido e il potassio idrossido, gli aminoalcoli come l'etanolamina e la colina, gli aminoacidi basici come l'arginina e la lisina. Come precursori vengono intesi tutti i composti che possono portare ad ALA, DHA e EPA attraverso trasformazioni in vivo, p.e. attraverso processi metabolici.

Unitamente alla loro efficacia ai fini delle indicazioni farmaceutiche e terapeutiche dell'invenzione, le composizioni in oggetto trovano forte motivazione all'impiego nella loro elevatissima tollerabilità clinica, risultata pressochè priva di ogni effetto collaterale, se si esclude qualche raro episodico effetto sulla peristalsi intestinale, e nel loro moderato costo di produzione a partire dalle fonti naturali, che ne agevola fortemente la diffusione nei paesi a ridotto potenziale economico, in antitesi alla scarsa possibilità di impiego di taluni farmaci totalmente sintetici.

Il farmaco ottenuto con le composizioni dell'invenzione è preferibilmente somministrato per via orale, in particolare sotto forma di capsule di gelatina molle, ma non sono escluse le altre tipiche vie di somministrazione usuali nella tecnologia farmaceutica. La dose unitaria comprende usualmente 100-1000 mg dei sopra specificati acidi grassi poliinsaturi n-3 o derivati o precursori, preferibilmente 300-1000 mg o meglio 500 mg o più spesso 1000 mg. La dose totale media prevede 0,1-5 g al giorno, anche in somministrazione intermittente, secondo necessità e parere del curante, preferibilmente 0,3-3 g al giorno o in

particolare 1-2 g. Una dose efficace corrisponde mediamente a 2-60 mg/Kg/giorno.

Ovviamente anche altre formulazioni per l'uso orale risultano adeguate, per esempio capsule dure a tenuta oleosa oppure compresse in cui gli acidi grassi sono pre-adsorbite su supporti solidi.

E' inoltre possibile utilizzare emulsioni oleose, sciroppi, gocce, granulati in eccipienti disperdenti, ecc., come pure altri formulati atti a garantire l'assorbimento sistemico per altre vie di somministrazione, p.e. le emulsioni o soluzioni sterili idonee all'uso iniettivo parenterale, secondo giudizio dell'esperto del settore.

Il farmaco idoneo all'uso descritto nella presente invenzione può essere usato da solo, in monoterapia, oppure come farmaco coadiuvante o ausiliario di altri principi attivi e/o farmaci usati nella stessa terapia, oppure può essere usato in associazione diretta, comprendente detti principi attivi e/o farmaci dotati di attività simile, o complementare, o sinergica rispetto al farmaco idoneo all'uso secondo l'invenzione.

Tipici farmaci, ovviamente citati in senso non limitativo, ai quali le composizioni dell'invenzione possono essere associati o di cui possono essere ausiliari o coadiuvanti mediante co-somministrazione, possono essere:

nel trattamento dell'epilessia, la carbamazepina, fenitoina, fenobarbital, primidone, valproato, gabapentina, lamotrigina, clonazepam, etosuximide e loro strutture correlate;

nel trattamento della schizofrenia, i farmaci del gruppo delle fenotiazine, tioxanteni, dibenzoazepine, butirrofenoni, indoloni, fenil- e difenilpiperidine, ecc. tra cui i neurolettici tipici come la clorpromazina, tioridazina, aloperidolo,

sulpiride e pimozide, e altri, e gli antipsicotici atipici come la clozapina, quetiapina, olanzapina, sertindolo, risperidone, ziprasidone, amisulpiride e altri; nel trattamento delle forme di depressione maggiore e maniaco-depressive, i farmaci "antidepressivi" del gruppo degli inibitori del reuptake della norepinefrina a struttura triciclica come la amitriptilina, e altri, del gruppo degli inibitori del reuptake della serotonina come la fluoxetina, paroxetina, sertralina e altri, del gruppo degli inibitori della monoamino ossidasi (IMAO) come la fenelzina, e altri, del gruppo dei farmaci atipici come il bupropione e trazodone; i farmaci "antimaniaci" come i sali di litio; i farmaci attivi sui disordini "umoral e affettivi" come molti "antiansia", incluse le benzodiazepine, gli antidepressivi e antimaniaci sopra citati e come alcuni anticonvulsivanti/antiepilettici come la carbamazepina e il valproato;

nel trattamento della malattia di Alzheimer, tra i pochi farmaci di approccio precursori dell'acetilcolina, come la colina e la fosfatidilcolina, e gli inibitori dell'enzima catabolico (acetilcolinesterasi, ACLE), come la fisostigmina, taurina, donepezil, rivastigmina e galantamina, nonché – di più recente impiego e differente meccanismo d'azione – la memantina.

Le formulazioni rivendicate possono comprendere inoltre un diluente e/o veicolo, e/o un legante, e/o un addensante, e/o un tensioattivo, come pure un lubrificante, aromatizzante, colorante, edulcorante, stabilizzante e simili, purché accettabili per l'uso farmaceutico, secondo il parere dell'esperto. Tra gli agenti stabilizzanti particolarmente preferiti sono gli antiossidanti, in particolare il tocoferolo (vitamina E) e analoghi, come pure l'ascorbile palpitato, l'idrossitoluene, il butil-idrossianisolo e numerosi altri noti e utilizzati dall'esperto.



Gli esempi che seguono vengono riportati per illustrare l'invenzione, ma senza alcun intento limitativo.

	A1)	B1)	C1)	D1)	E1)	F1)	G1)	H2)	I3)
EPA	>40	>44	>40	>35	>30	<15		>40	> 40
DHA	>34	>30	>34	>30	>35	>80		>30	>30
EPA+DHA	>85	>80	>80	>70	>70	>85		>80	>80
Esteri 4)		>3							
Esteri n-3tot. 5)			>90						
ALA							>70		

1)esteri etilici; 2) acidi liberi; 3) sali sodici; 4) esteri etilici di altri acidi n-3 (C20,C21,C22); 5)esteri etilici totali di acidi n-3.

ESEMPIO 2

Le composizioni della tabella seguente, relative a capsule di gelatina molle da 1 g di esteri etilici di acidi grassi poliinsaturi, sono state preparate secondo tecnologie note.

	A (mg)	B (mg)	C (mg)
EPA 1)	525		>400
DHA 1)	315		>340
EPA+DHA 1)		850	>800
Totale n-3 1)			>900
d- tocoferolo	4unità		4unità
d,l-tocoferolo		0,3	
gelatina	246		246
gelatina succinato		233	
glicerolo	118	67	118
ossido di Fe rosso	2,27		2,27
ossido di Fe giallo	1,27		1,27
Na-e Na-propil-p.ossibenzoato		1,09+0,54	

1) esteri etilici

ESEMPI 3-6: attività farmacologia

Ratti albini maschi del ceppo Sprague-Dawley di circa 2 mesi di età e 200-240 g di peso furono usati negli esperimenti degli Esempi 3-5. Gli animali venivano mantenuti ad una temperatura media di circa 22°C, in ambiente con umidità relativa media di 40-50% e con cicli di luce artificiale di 12 ore al giorno.

Nell'Esempio 6, furono usati topi maschi Swiss del peso di 22-30 g, mantenuti in analoghe condizioni ambientali.

ESEMPIO 3

2 gruppi di 15 ratti furono trattati per 2 settimane per via intraperitoneale rispettivamente con 50 mg/Kg della composizione B (Es.1) contenente >80% di esteri etilici di EPA e DHA (gruppo 1) e con soluzione fisiologica (gruppo 2 di controllo). Al termine, tutti i ratti ricevettero una dose di 5 microlitri di soluzione 100 mM di FeCl₃ iniettata mediante catetere unilaterale sinistro direttamente nella zona dell'amigdala anteriore. La somministrazione di FeCl₃ nella corteccia cerebrale o nel complesso amigdala-ippocampo è in grado di indurre un focus epilettico, sec. Willmore L.J., Science, 200,1501,1978. Mediante prolungata osservazione diretta, si determinava il numero degli animali protetti o soggetti ad attacchi epilettici motori maggiori nei due gruppi, evidenziati da contrazioni tonico-cloniche delle zampe, del tronco e della testa, assenza del riflesso di raddrizzamento, perdita di saliva e sangue dalla bocca.

Risultato: animali soggetti a crisi epilettica : 3/15 (gruppo 1, trattato)

14/15 (gruppo 2, controllo).

ESEMPIO 4

In un esperimento preliminare è stata determinata la dose efficace sul 50% dei ratti del ceppo in studio di un noto agente epilettogeno (pentilentetrazolo) iniettato per via intraperitoneale, ottenendo un valore di DE₅₀ approx di 70-75 mg/Kg,i.p.

4 gruppi di 10 ratti ciascuno furono trattati giornalmente per 2 settimane, per via i.p., con 50mg/Kg di una composizione di acidi grassi n-3 avente >85% di esteri etilici di EPA e DHA, sec. Es. 1,composizione A (gruppo 1), con 5 mg/Kg di un

noto agente antiepilettico rappresentato da clonazepam (gruppo 2), con le stesse dosi in associazione (gruppo 3) e con soluzione fisiologica (gruppo 4, controllo). Al termine, tutti i gruppi furono trattati con 100 mg/Kg, i.p. di pentilentetrazolo, e gli animali furono sottoposti ai seguenti esami di controllo: 1) durata del periodo di latenza dall'insorgere di attacchi epilettici motori maggiori (contrazioni tonico-cloniche delle zampe, del tronco e del capo; caduta; salivazione e perdita di sangue dalla bocca); 2) numero di animali con presenza di attacchi epilettici motori maggiori (o protetti dall'attacco); 3) durata dell'attacco motorio maggiore; 4) numero di animali con presenza di attacchi minori, di tipo clonico, con flessione improvvisa delle zampe anteriori o estensione delle zampe posteriori; 5) numero di animali morti entro 20 minuti o 5 ore dalla somministrazione del pentilentetrazolo.

I risultati ottenuti (media +/- deviazione standard) sono riportati nella Tabella seguente:

Gruppi di trattam.	Periodo di latenza attacco(sec.)	Durata attacco (sec)	Ratti con attacco maggiore (n/tot)	Ratti con attacco minore (n/tot)	Animali morti <20min<5ore (n/tot)(n/tot)	
1)(n-3)	184+/-23	22+/-9	1/10	2/10	1/10	3/10
2)(clonazepam)	203+/-12	25+/-6	1/10	3/10	2/10	4/10
3)(n-3+ clonazepam)	265+/-15	15+/-7	0/10	1/10	0/10	2/10
4(controllo)	12+/-4	786+/-34	9/10	1/10	10/10	0/10

Risulta da tali dati che il pretrattamento con la composizione di esteri etilici di EPA e DHA è in grado di proteggere i ratti in modo significativo (circa al 90%)



dagli attacchi motori maggiori indotti dalla somministrazione di pentilentetrazolo. Nei pochi animali non protetti, l'attacco è comunque ritardato nel tempo ed ha durata notevolmente minore. Si osserva anche una forte riduzione della mortalità durante il periodo convulsivo, con parziale protezione anche durante il periodo post-ictale. L'efficacia della composizione è almeno simile a quella di un farmaco di riferimento e notevolmente potenziata se somministrata in associazione.

ESEMPIO 5

2 gruppi di 10 ratti ciascuno furono trattati giornalmente per 2 settimane, per via i.p., con 50 mg/Kg di una composizione >80% di esteri etilici di EPA e DHA, sec. Es.1, composizione C (gruppo 1) e con soluzione fisiologica (gruppo 2, controllo). Al termine, tutti gli animali furono trattati ad intervalli di 15 minuti con una serie di dosi subconvulsive di pentilentetrazolo (15 mg/Kg, i.p.), determinando così il numero di somministrazioni necessarie per l'induzione di un attacco di convulsioni cloniche o tonico-cloniche delle zampe anteriori e posteriori, seguite dalla perdita del riflesso di raddrizzamento.

Risultati: numero di dosi subconvulsive per l'induzione dell'attacco (media +/- deviazione standard): 16,35+/-3,20 (gruppo 1, trattato)

3,26+/-1,54 (gruppo 2, controllo).

ESEMPIO 6

2 gruppi di 12 topi ciascuno furono trattati giornalmente per 2 settimane, per via i.p., con 50 mg/Kg di una composizione >80% di esteri etilici di EPA e DHA, sec. Es. 1, Composizione B (gruppo 1) e con soluzione fisiologica (gruppo 2). Al termine, tutti gli animali furono trattati per via i.p. con 1 mg/Kg di dizocilpina, un analogo della fenciclidina in grado di legarsi ai recettori dell'N-metil-

D-aspartato (NMDA), provocandone ipofunzionalità con conseguente psicosi schizofreniforme.

Il comportamento indotto nel topo consiste nel provocare balzi irregolari e frequenti ("popping") e la sua attenuazione rappresenta un valido modello sperimentale per identificare sostanze in grado di contrastare la patofisiologia della schizofrenia (Deutsch S.I. et al., Neuropsychopharmacology,15,37,1996; ibidem,15,329,1996). La somministrazione di dizocilpina fu seguita da un periodo di controllo di 30 minuti, durante i quali il numero di balzi degli animali trattati e dei controlli fu registrato con idonea apparecchiatura.

Risultati:numero di balzi indotti (media +/- errore standard):

45+/-12 (gruppo 1,trattato)

338+/-55 (gruppo 2,controllo positivo).

RIVENDICAZIONI

1. Uso di una composizione di acidi grassi poliinsaturi della serie n-3 selezionati tra acido alfa-linolenico (ALA), acido docosaesaenoico (DHA) e sue miscele con acido eicosapentaenoico (EPA) in rapporti compresi tra 1: 0,5 e 1: 1,7, o loro derivati o precursori accettabili dal punto di vista farmaceutico, tutti a concentrazione non inferiore al 70% in peso di detta composizione, per la preparazione di un farmaco utile nella prevenzione e/o il trattamento di disturbi del sistema nervoso centrale (SNC).
2. Uso di una composizione secondo rivendicazione 1., in cui i disturbi del SNC sono di tipo neurologico e / o psichiatrico.
3. Uso di una composizione secondo rivendicazione 1., in cui i disturbi del SNC sono l'epilessia, la schizofrenia, la sindrome maniaco-depressiva, la depressione maggiore e la malattia di Alzheimer.
4. Uso di una composizione secondo rivendicazione 1. e 2., in cui l'epilessia si manifesta con attacchi parziali e/o generalizzati.
5. Uso di una composizione secondo rivendicazione 1. e 2., in cui l'epilessia si manifesta con attacchi semplici e/o complessi.
6. Uso di una composizione secondo rivendicazione 1. e 2., in cui la schizofrenia si manifesta con sintomi negativi e/o positivi.
7. Uso di una composizione secondo rivendicazione 1. e 2., in cui la schizofrenia si manifesta in forma paranoide, catatonica, disorganizzata o indifferenziata.
8. Uso di una composizione secondo rivendicazione 1. e 2., in cui la sindrome maniaco-depressiva e la depressione maggiore includono i disordini dell'umore, del comportamento e delle funzioni autonome relative ai ritmi dell'attività, del sonno e dell'appetito.

9. Uso di una composizione secondo rivendicazione 1. e 2., in cui la malattia di Alzheimer include le varie forme di demenza correlate.
10. Uso di una composizione secondo ciascuna delle rivendicazioni precedenti, in cui il rapporto di DHA ed EPA in miscela, o loro derivati o precursori, è compreso tra 1 : 0,9 e 1 : 1,5.
11. Uso di una composizione secondo ciascuna delle rivendicazioni precedenti, in cui le concentrazioni di ALA, DHA o sue miscele con EPA, o loro derivati o precursori, sono comprese tra 75% e 95% in peso, preferibilmente tra 80% e 90%, mediamente attorno a 85%.
12. Uso di una composizione secondo ciascuna delle rivendicazioni precedenti, in cui i componenti diversi da ALA, DHA e EPA, o loro derivati o precursori, sono costituiti da altri acidi grassi poliinsaturi della serie n-3 e/o n-6 e/o monoinsaturi e/o saturi, in qualsiasi rapporto e in concentrazione compresa tra 0% e 30%.
13. Uso di una composizione secondo ciascuna delle rivendicazioni precedenti, in cui i derivati o precursori di ALA, DHA e EPA sono selezionati fra i corrispondenti esteri alchilici C1-C3, esteri glicerici (mono-, di-, tri-esteri), sali con basi farmaceuticamente accettabili, o altri derivati in grado di riprodurre ALA, DHA e EPA per via metabolica in vivo.
14. Uso di una composizione secondo ciascuna delle rivendicazioni precedenti, in cui il farmaco contiene essenzialmente DHA etilestere e EPA etilestere.
15. Uso di una composizione secondo ciascuna delle rivendicazioni precedenti, in cui il farmaco è somministrato per via orale.
16. Uso di una composizione secondo ciascuna delle rivendicazioni precedenti, in cui il farmaco è in forma di capsule di gelatina molle.



17. Uso di una composizione secondo ciascuna delle rivendicazioni precedenti, in cui il farmaco è somministrato alla dose di 0,1-5 g al giorno, preferibilmente alla dose di 0,3-3 g al giorno, più preferibilmente alla dose di 1-2 g al giorno.
18. Uso di una composizione secondo ciascuna delle rivendicazioni precedenti, in cui il farmaco include altri farmaci noti, usati in associazione fissa o è usato con detti farmaci noti come coadiuvante o ausiliario in somministrazione disgiunta.
19. Un metodo per la preparazione di un farmaco per la prevenzione e/o il trattamento di disturbi del sistema nervoso centrale (SNC), mediante uso di una composizione secondo ciascuna delle rivendicazioni precedenti.
20. Un metodo per la preparazione di un farmaco secondo la rivendicazione 19., in cui i disturbi del SNC sono l'epilessia, la schizofrenia, la sindrome maniaco-depressiva, la depressione maggiore e la malattia di Alzheimer.

Milano, 21 Gennaio 2004

Bruzzese Tiberio

